UNIVERSITE PAUL-SABATIER TOULOUSE

FACULTES DE MEDECINE

ANNÉE 1975-76 N° 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES EXPERIMENTALES «DELAI DE CONSERVATION DU TISSU PULMONAIRE»

THESE

Pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 1975

par

Franc BERTHOUMIEU

INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

MM.	H. ESCHAPASSE	*Président*
	R. BOLLINELLI	*Assesseurs*
	J. FABRE	
	L. ALBAREDE	
	G. GAILLARD	
	M. NOIRCLERC	*Invité*

CEPADUES :
47, boulevard Riquet
31000 TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0040

UNIVERSITE PAUL-SABATIER TOULOUSE

FACULTES DE MEDECINE

ANNÉE 1975-76 N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES EXPERIMENTALE «DELAI DE CONSERVATION DU TISSU PULMONAIRE»

THESE

Pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 1975

par

Franc BERTHOUMIEU

INTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

MM.	H. ESCHAPASSE	*Président*
	R. BOLLINELLI	*Assesseurs*
	J. FABRE	
	L. ALBAREDE	
	G. GAILLARD	
	M. NOIRCLERC	*Invité*

CEPADUES :
47, boulevard Riquet
31000 TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2ème Vice-Président	M. MARTIN
3ème Vice-Président Etudiant	Mlle RIVEMALE

TABLEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER	Professeur honoraire	M. THOMAS
Doyen honoraire	M. LAZORTHES	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. BOUISSET	Professeur honoraire	M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAISSET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophtalmologie
M. BESSOU	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-phtisiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISSOU	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUX	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophtalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée
M. LAZORTHES G.	Clinique de Neuro-chirurgie

M. GRIMOUD	Clinique Chirurgicale et du Cancer
M. LAPORTE J.	Séméiologie et Clinique Médicale
M. LARENG	Anesthésie et Réanimation
M. MONNIER	Hygiène et Médecine Sociale
M. MONROZIES	Accouchement et Obstétricie Sociale
M. PASQUIE	Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie
M. PLANEL	Biologie Médicale
M. RASCOL	Neurologie
M. REGNIER	Clinique Médicale Infantile B
M. RIBAUT	Pathologie Médicale
M. RUFFIE R.	Clinique Rhumatologique
M. VALDIGUIE P.	Biochimie Médicale

M. LE TALLEC	Médecine Interne
M. LHEZ	Cliniques des Maladies des Voies Urinaires
M. MIGUERES	Pneumo-Phtisiologie
M. MONTASTRUC	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. PONTONNIER A.	Clinique Obstétricale
M. POULHES	Clinique Chirurgicale A et Gynécologie
M. ROULLEAU	Electro-radiologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. ALBAREDE (M.C.A.)	Pneumo-Phtisiologie
M. ARBUS (M.C.A.)	Médecine Légale et Toxicologie
M. BARTHE (M.C.A.)	Pédiatrie
M. BESOMBES (M.C.A.)	Physiologie
M. BOLLINELLI (P.S.C.)	Pneumo-Phtisiologie
M. CATHALA (M.C.A.)	Anesthésiologie
M. COLOMBIES (M.C.A.)	Hématologie
M. COMBELLES (M.C.A.)	Anatomie et Organogenèse
M. COMBES (P.S.C.)	Radiologie
M. CONTE (M.C.A.)	Néphrologie
M. COSTAGLIOLA (P.S.C.)	Chirurgie Générale
M. ESCHAPASSE (P S C)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ESTRADE (P.S.C.)	Cancérologie
M. FABRE Jean (P.S.C.)	Anatomie Pathologique
M. FEDOU (P.S.C.)	Médecine Interne
M. FOURNIE A. (M C.A.)	Rhumatologie
M. GAILLARD (M.C.A.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. GALINIER (M.C.A.)	Médecine Interne
M. GHISOLFI (M.C.A.)	Pédiatrie
M. GUIRAUD R. (P.S.C.)	Biophysique
M. GUIRAUD-CHAUMEIL B. (M.C.A.)	Neurologie
M. LACOMME (M.C.A.)	O.R.L.
Mme LARENG (P.S.C.)	Bactériologie - Virologie
M. LARROUY (P.S.C.)	Parasitologie
M. LAZORTHES F. (M.C.A.)	Chirurgie Générale
M. MANELFE (M.C.A.)	Radiologie
M. PAGES (P.S.C.)	Physiologie
M. PASCAL (M.C.A.)	Hépato-gastro Entérologie
M. PONTONNIER F. (M.C.A.)	Urologie
M. PRIS (M.C.A.)	Hématologie, Maladies du Sang (option clinique)
M. PUTOIS (M.C.A.)	Radiologie
M. SALVADOR (M.C.A.)	Thérapeutique Réanimation - Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie
M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.)	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
M. UTHEZA (P.S.C.)	Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique

PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.)

M. BAYARD (M.C.A.)	Endocrinologie
M. BECUE (M.C.A.)	Anatomie et Organogénèse
M. BERNADET (M.C.A.)	Cardiologie
M. BES (P.S.C.)	Neurologie
M. BOUNHOURE (M.C.A.)	Cardiologie
M. CARTON (M.C.A.)	Cancérologie
Mme DIDIER (M.C.A.)	Bactériologie, Virologie
M. DUFFAUT (M.C.A.)	Médecine Interne
M. ESCAT (P.S.C.)	Chirurgie Générale
M. FABIE (M.C.A.)	Stomatologie
M. FREXINOS (M.C.A.)	Hépatologie, Gastro-entérologie
M. GAUBERT (P.S.C.)	Chirurgie Infantile
M. GAY (M.C.A.)	Orthopédie - Traumatologie et Chirurgie Plastique
M. GERAL (P.S.C.)	Physiologie
M. GOUZI (M.C.A.)	Chirurgie Générale
M. JOVER (M.C.A.)	Pneumo-Phtisiologie
M. LAZORTHES Y. (M.C.A.)	Neuro-chirurgie
M. MORON (M.C.A.)	Psychiatrie Infantile
M. OHAYON (M.C.A.)	Immunologie (option bioclinique)
M. PONTONNIER G. (M.C.A.)	Gynécologie, Obstétrique
M. PUEL (M.C.A.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. PUJOL (M.C.A.)	Médecine du Travail
M. REGIS (M.C.A.)	Biophysique
M. RIBET (P.S.C.)	Hépato-gastro Entérologie
M. ROCCHICIOLI (M.C.A.)	Pédiatrie
M. RUMEAU (M.C.A.)	Anatomie Pathologique
M. SARRAZIN (P.S.C.)	Chirurgie Générale
M. SEGUELA (M.C.A.)	Parasitologie
M. SUC (P.S.C.)	Néphrologie
M. THOUVENOT (M.C.A.)	Biochimie
M. VALDIGUIER (P.S.C.)	Biochimie
M. VIRENQUE (M.C.A.)	Anesthésiologie

AGREGES LIBRES

M. GLEIZES	Pathologie Expérimentale
M. SOUQUET	Chirurgie Générale

AGREGES LIBRES

M. ESPAGNO G.	Obstétrique

Secrétaire Général de l'Université : M. PRINEAU

Liste arrêtée le 20 Mai 1975

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. *(Délibération en date du 12 Mai 1891)*

A Hélène et Marie

avec tout mon amour

A mes parents,

dont le courage m'est l'exemple.
En témoignage de ma profonde
tendresse

A mes Beaux-parents,

Avec toute mon affection

A tous les miens,

A tous mes Amis,

A la Mémoire de :

Michel LAURON
Jacques BOLLINELLI
André TOUYA

Au Docteur J.P. MARC-VERGNES,
Président du Conseil Scientifique

A Gérard FOURNIAL

Aux Docteurs G. DELSOL
M.C. PREVOST
H. FARDOU
F. JOFFRE
P. LEOPHONTE
B. ROLLAND

pour l'aide qu'ils ont apportée à la réalisation de ce travail, qui a été effectué avec la collaboration des Services :

- *d'Anatomie Pathologique (Pr J.FABRE)*
- *de Biochimie des Lipides (INSERM U.101, Pr L. DOUSTE-BLAZY)*
- *de Radiologie du Pavillon Baudot (Dr F.JOFFRE)*
- *d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (Pr J.P. BEZOMBES) de l'Hôpital de Purpan*

et en liaison avec le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale de l'Hôpital Salvator à MARSEILLE (Pr J. DOR).

Aux Professeurs J. ESTRADE
M. CARTON
P. COMBES

Au Docteur A. FOURNIER

du Centre Claudius REGAUD

A mes Maîtres d'Internat,
les Professeurs P. DAMBRIN
P. DARDENNE
A. ENJALBERT
A. GEDEON
R. SARRAZIN
M. SALVADOR
P. PUEL
J.L. GOUZI

Au personnel du Laboratoire Alexis CARREL

P. MALRIC

C. GARCIA

Melle C. SABARDU

Melle Y. ALIBERT

pour tous les efforts que nous leur avons demandés.

A tout le personnel du Service de Chirurgie Thoracique et du Bloc Opératoire SENAC, en particulier :

au Docteur E. HENRY

au Docteur D. GLOVAEZ

à Madame E. MAINARDIS

à Madame M. de LATOUR

A mon Maître et Président de Thèse

Mr. le Professeur H. ESCHAPASSE

Professeur de Chirurgie Thoracique
et Cardio-vasculaire
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous avez guidé mes premiers gestes, je vous dois la plus grande part de ma formation chirurgicale.

Vous avez inspiré ce travail ; il vous est dédié, en témoignage de ma reconnaissance.

A mon Jury de Thèse

Mr. le Professeur R. BOLLINELLI

Professeur de Médecine Générale
et de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Doyen de la Faculté de Médecine
de Toulouse-Purpan

En témoignage de mon estime et de mon affection.

Mr. le Professeur J. FABRE

Professeur d'Anatomie-Pathologique
Biologiste des Hôpitaux

Vous avez pris en charge la part essentielle de cette étude qu'est l'Anatomie Pathologique.

Vous m'avez toujours accueilli avec la plus grande bienveillance. Soyez en remercié.

Mr. le Professeur J.L. ALBAREDE

Maître de Conférence Agrégé
de Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux

C'est auprès de vous que j'ai effectué mon premier stage hospitalier et c'est une chose que l'on n'oublie pas.

J'ai toujours apprécié que vous restiez disponible à la fois pour le malade et pour l'étudiant.

Je vous remercie de bien vouloir juger ce travail expérimental.

Mr. le Professeur J. GAILLARD

Maître de Conférence Agrégé
de Chirurgie Thoracique
et Cardio-vasculaire
Chirurgien des Hôpitaux

J'ai toujours admiré votre esprit de méthode, l'étendue de vos connaissances et la rigueur de votre technique.

Je vous considère comme un ami.

Mr. le Professeur M. NOIRCLERC

Maître de Conférence Agrégé
de Chirurgie Expérimentale
Chirurgien des Hôpitaux
de Marseille

Je vous remercie de l'accueil que vous nous avez réservé lors de notre visite au Laboratoire de Chirurgie Expérimentale de l'Hôpital SALVATOR.

Vous comptez parmi les plus éminents spécialistes de la transplantation pulmonaire ; je m'en remets, pour ce modeste travail, à votre verdict.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - MATERIEL ET METHODE

A) La méthode de conservation

B) Le modèle expérimental

C) L'animal d'expérience

D) Les conditions anesthésiques

E) Le protocole opératoire

I) La lobectomie inférieure droite

a- technique
b- préparation du greffon

2) La transplantation

a- technique
b- suites opératoires

F) L'appréciation de la valeur du greffon

a- spirométrie
b- gazométrie sélective
c- étude histologique
d- étude du surfactant
e- remarques

III- RESULTATS

A) Gazométriques

B) De l'étude du surfactant

C) Morphologiques

IV - CONCLUSIONS

V - BIBLIOGRAPHIE

"A côté des observations positives, des faits certains, il y a une quantité de choses qui ne sont ni positives ni certaines et qui cependant ne doivent pas être rejetées. Certes, les concepts opérationnels, seuls, permettent de placer la connaissance de l'homme sur une base solide. Mais, seule l'imagination créatrice peut nous inspirer les conjectures et les rêves d'où naîtra le plan des constructions futures. Il faut donc continuer à nous poser des questions qui, au point de vue de la saine critique scientifique, n'ont aucun sens. La curiosité est une nécessité de notre nature. Elle est une impulsion aveugle qui n'obéit à aucune règle. C'est cette curiosité qui nous oblige à découvrir l'univers."

Alexis CARREL

I - INTRODUCTION

Au début du siècle, Alexis CARREL écrivait que la greffe du poumon serait indispensable au traitement de certaines affections respiratoires jusque là incurables.

C'est seulement en 1951 que JUVENELLE, après les travaux de DEMIKHOW et METRAS, réalisa la première transplantation pulmonaire expérimentale.

Depuis cette époque, les travaux expérimentaux, dont les plus importants sont ceux de BLUMENSTOCK, se sont multipliés et ont permis à HARDY, aux U.S.A., d'effectuer en 1963 la première transplantation humaine. Le malade survécut 18 jours.

En novembre 1968, DEROM en Belgique, réalisa chez un jeune silicotique la transplantation du poumon droit. Le patient vécut 10 mois avec une survie de bonne qualité. Ce fut le seul succès appréciable. VEITH quant à lui, opéra un malade avec une survie de 6 mois.

Plus près de nous, les deux premières transplantations furent réalisées en 1973 par NOIRCLERC et l'équipe du Professeur DOR à Marseille. Un des deux malades survécut 8 jours.

Le total des transplantations humaines effectuées à ce jour ne dépasse par la cinquantaine.

Alors que les greffes rénales sont aujourd'hui passées dans la pratique courante et que les greffes cardiaques comptent déjà d'excellents succès, la greffe pulmonaire reste, malgrè les très nombreux travaux qu'elle suscite, en demi sommeil.

Ceci peut s'expliquer par trois ordres de faits :

- le premier tient aux caractéristiques même du poumon, organe passif, soumis d'une part à des conditions hémodynamiques particulières, fonctionnant sur un circuit à basse pression, et d'autre part, à des contraintes de mécanique externe vis à vis desquelles sa servitude est totale.

De plus, une bonne ventilation des alvéoles est conditionnée par un fonctionnement correct de la bronche, élément fragile et de cicatrisation difficile, dont la motricité est, du moins dans l'immédiat, très altérée par la transplantation.

Enfin, il est en communication directe avec le milieu extérieur, ce qui accroît considérablement le risque infectieux après transplantation, risque majoré par la nécessité des thérapeutiques immunosuppréssives et des corticoïdes.

- le deuxième tient aux conditions de prélèvement des greffons. Alors que chez un sujet en coma dépassé, les reins, le coeur et le foie restent en parfait état après plusieurs jours de ventilation artificielle et de réanimation, le poumon présente après seulement quelques heures,

des lésions mécaniques et infectieuses qui le rendent inutilisable pour une greffe.

Ainsi, même si la transplantation pulmonaire se développe, il sera toujours plus difficile de disposer d'organes en bon état qu'en matière de greffe rénale ou cardiaque.

- le troisième tient aux indications mêmes de la transplantation pulmonaire qui sont d'emblée mauvaises puisqu'il s'agit de changer un poumon le plus souvent déjà infecté.

oOo

La majorité des tentatives humaines déjà réalisées l'ont été avec des greffons frais, probablement parce que l'unanimité ne s'est pas encore faite sur un procédé de conservation qui permettrait de disposer d'un stock important d'organes faciles à transporter. Ceci est indispensable pour aboutir à une similitude immunologique aussi parfaite que possible entre donneur et receveur, condition essentielle au succès de la greffe et par là, à la valeur de la transplantation en tant que véritable méthode thérapeutique.

Les différents auteurs tendent cependant à s'orienter vers des méthodes de plus en plus simples, finalement très proches de celle utilisée pour la greffe rénale.

oOo

Le but de ce travail a été de déterminer le temps maximum de conservation du tissu pulmonaire (poumon isolé) compatible avec une bonne fonction après la transplantation.

Plusieurs auteurs ont déjà montré qu'un poumon peut supporter une ischémie de 24 heures sans subir d'altération majeure (17, 49, 51, 66, 110). Les limites maximales sont cependant mal précisées.

Nous avons pour cela :

- choisi une méthode de conservation qui n'a pas varié tout au long de notre étude ;

- utilisé un protocole expérimental qui est celui des autotransplantations lobaires.

Nous avons réalisé ces interventions chez 5 groupes de 5 animaux, les périodes de conservation étant respectivement de 24, 30, 34, 40 et 48 heures.

oOo

II - MATERIEL ET METHODE

A) LA METHODE DE CONSERVATION

Nous avons utilisé celle réalisée actuellement pour les greffes rénales et dont l'application à la greffe pulmonaire a été décrite en 1972 par GROSJEAN, NOIRCLERC et coll.

- Après prélèvement du greffon, le poumon est "lavé" par perfusion dans l'artère pulmonaire de la solution de Collins n° 3 dont la composition est la suivante :

. Solution A :	KH_2PO_4	4,1	g/l
	$MgSO_4,7H_2O$	7,0	g/l
	Glucose	50,0	g/l
	Procaïne	0,2	g/l
. Solution B :	K_2HPO_4	14,8	g/l
	KCL	2,24	g/l
	$NaHCO_3$	1,68	g/l

Pour obtenir 1 litre de solution de conservation, on mélange extemporanément 500 cc de solution A, avec 500 cc de solution B.

Aucun autre produit n'a été ajouté à ce liquide.

- Après rinçage complet du poumon auparavant insufflé, lorsqu'il est devenu uniformément "blanc", et que le liquide s'écoulant de la veine pulmonaire sort parfaitement limpide, le greffon est immergé dans la même solution de Collins et mis au réfrigérateur à 4°C jusqu'à réimplantation.

La pression de perfusion du liquide dans l'artère pulmonaire est fixée à 50 cm d'eau.

Ce procédé de conservation nous a paru intéressant en raison de sa simplicité, de la facilité du stockage et du transport des greffons, éléments qui sont en pratique très importants.

oOo

B) LE MODELE EXPERIMENTAL

Nous avons décidé d'effectuer cette étude en utilisant les autotransplantations, méthode idéale puisqu'elle ne met en jeu que les paramètres concernant la conservation. En effet, lorsqu'on utilise les homotransplantations, on surajoute aux lésions secondaires à la conservation celles dues au rejet, et il devient alors très difficile de faire la part de ce qui revient à chacun des deux phénomènes.

Nous avons pour cela mis au point une méthode d'autotransplantation lobaire croisée, dérivée de celle décrite par RABINOVICH , qui a l'avantage sur l'autotransplantation de tout le poumon d'être plus facile à réaliser car la greffe s'effectue sur des tissus "neufs". Cette intervention a aussi des suites plus simples. Il est cependant incontestable que l'étude fonctionnelle du greffon est ensuite plus difficile.

Ainsi, nous réalisons dans un premier temps une lobectomie inférieure droite. Dans un deuxième temps, après le délai choisi, nous effectuons, sur le même animal, une lobectomie inférieure gauche et le lobe inférieur droit conservé est transplanté à la place du lobe inférieur gauche.

oOo

C) L'ANIMAL D'EXPERIENCE

Ce travail a été effectué chez le chien (bâtard, d'âge variable 1 à 6 ans, et d'un poids allant de 15 à 30 kg) car il est assez facile à se procurer. Il présente cependant une caractéristique importante au plan de l'anatomie du thorax : c'est l'absence de cloison médiastinale stable.

Les deux cavités pleurales sont séparées par une plèvre médiastinale pellucide très facilement dépressible. Tout épanchement gazeux est très mal toléré et rapidement mortel, même lorsqu'on prend la précaution d'ouvrir largement la plèvre médiastine afin d'équilibrer les pressions. Cet inconvénient est d'ailleurs accru par l'impossibilité d'assurer chez le chien un drainage aspiratif continu, ce qui favorise la création d'épanchements secondaires.

Nos animaux, souvent âgés et en mauvais état général, sont malheureusement très vulnérables à l'agression opératoire.

oOo

D) LES CONDITIONS ANESTHESIQUES

Tous les animaux ont subi le même type d'anesthésie :

- prémédication à l'aide d'une injection d'ACEPROMAZINE (0,5 mg/kg) ;
- induction réalisée au PENTOTHAL (20 mg/kg), entretien de l'anesthésie au FLUOTHANE (0,5 à 1 %) et curatisation par de la GALLAMINE (dose initiale de charge de 1 mg/kg et réinjection si nécessaire au bout de 30 à 45 minutes, d'une dose de 0,2 mg/kg ;

- en fin d'intervention :
  . le FLUOTHANE est coupé dès le début de la fermeture du thorax,
  . la GALLAMINE est neutralisée par injection d'un mélange de Prostigmine (0,05 mg/kg) et d'Atropine (0,02 mg/kg).

Ce type d'anesthésie autorise une extubation 5 à 10 minutes après la fin de l'intervention.

- La ventilation est assurée par un appareil volumétrique BIRD, type Mark 10, sous un mélange Air-Oxygène à 25 % :

. le volume courant, fonction de la taille de l'animal, varie de 300 à 500 cc ;

. la fréquence est d'environ 15 cycles par minute ;

. la pression d'insufflation varie de 15 à 20 cm d'eau.

oOo

E) LE PROTOCOLE OPERATOIRE

I - Prélèvement du greffon

(lobectomie inférieure droite)

a) Technique

On réalise une thoracotomie droite dans le 6ème espace inter-costal.

Après section du ligament triangulaire jusqu'à la veine lobaire inférieure, le pédicule lobaire inférieur est tendu afin d'exposer l'artère pulmonaire. De la disposition de ses branches dépend l'étendue de l'exérèse :

- si l'artère du lobe rétro-cave nait nettement à distance de la lobaire moyenne, on réalise une lobectomie inférieure ;
- si elle nait très près de la lobaire moyenne, en regard ou avant elle, on effectue l'exérèse de la pyramide basale en laissant en place le lobe rétro-cave.

La lobectomie inférieure ne pose pas de problème particulier :

- après héparinisation de l'animal (0,5 mg/kg), l'artère est liée au ras de la lobaire moyenne et la ligature sertie ;
- la veine pulmonaire inférieure est clampée en extra-péricardique ;

. la bronche est ensuite clampée sans dissection puis sectionnée.

L'exérèse isolée de la pyramide basale nécessite une dissection plus longue de l'artère du lobe rétro-cave qu'il faut cliver de la bronche lobaire inférieure sur toute sa longueur.

Il est souvent nécessaire de lier une petite veine pulmonaire (elle existe dans les 2/3 des cas), qui unie directement lobe rétro-cave et pyramide basale.

. l'artère est liée
. la veine est clampée et sectionnée
. la bronche est sectionnée en ménageant celle du lobe rétro-cave.

L'intervention est terminée, après préparation du greffon, par la suture veineuse suivie de la suture bronchique, les deux en surjet.

Le thorax est fermé sur un drain qui sera mis en aspiration bi-quotidienne et retiré 24 heures après la transplantation.

L'administration des gaz anesthésiques est arrêtée dès le début de la fermeture du thorax, l'animal est décurarisé et se réveille quelques minutes après la fin de l'intervention.

Les suites de cette lobectomie sont toujours simples.

b) La préparation du greffon

Dès que la bronche est sectionnée, le lobe prélevé est immédiatement préparé afin de limiter au maximum le temps d'ischémie "chaude".

- L'artère est canulée sur l'extrémité d'un cathéter de perfusion et sérrée sur lui à l'aide d'un fil serti péri-artériel. La perfusion de Collins débute immédiatement.

- La bronche est de son côté intubée sur une canule fixée de la même manière par un fil serti. L'étanchéité de la bronche doit être parfaite : toute effraction intra-bronchique de Collins serait responsable d'un oedème broncho - alvéolaire massif au cours du réchauffement du greffon lors de la réimplantation.

Le système bronchique est alors insufflé et la bronche clampée.

Le lobe est ainsi lavé jusqu'à ce que le liquide s'écoulant de la veine pulmonaire soit limpide. 200 ml suffisent en principe.

A la fin de la perfusion, le cathéter artériel est retiré. Le lobe prélevé, toujours insufflé, est placé dans une double poche plastique stérile et recouvert de liquide de Collins.

L'ensemble est mis au froid à 4°C.

Au moment de la transplantation, le lobe pulmonaire est retiré de la poche interne et la sonde intra-bronchique est enlevée. Il est prêt à être transplanté.

oOo

2 - La transplantation

a) Technique

En fonction du délai de conservation choisi (24 à 48 heures), l'animal est réanesthésié.

Après thoracotomie gauche dans le 6ème espace, l'intervention se déroule en deux temps :

1) La lobectomie gauche

. après section du ligament triangulaire, l'artère est disséquée en ménageant au maximum le tissu péri-artériel et clampée à l'aide d'un clamp type "bull-dog", près de la lobaire moyenne ;

. la veine pulmonaire inférieure est clampée en intra-péricardique ;

. ces deux éléments sont ensuite sectionnés en conservant le maximum de tissu ;

. la bronche lobaire inférieure est alors clampée avec les bronchiques, sans aucune dissection, puis sectionnée.

Le lobe inférieur réséqué est jeté.

2) La transplantation

Elle comprend, après repérage des différents éléments du pédicule afin de ne pas créer de torsion de la veine ou de la bronche :

. l'anastomose veineuse qui est réalisée à l'aide d'un fil mono-brin 4/0 par un surjet de Blalock postérieur et un surjet simple antérieur, ceci afin de limiter le risque de sténose ;

. l'anastomose bronchique qui est effectuée à l'aide de fils 4/0 type Tevdeck, en surjet sur la demi circonférence interne et en points séparés sur la demi-circonférence externe, les derniers points étant passés bronche ouverte ;

. l'anastomose artérielle qui est réalisée en dernier, à l'aide de fils mono-brins 8/0 en demi surjet interne et points séparés externes.

La veine est déclampée, puis l'artère sans qu'il soit nécessaire de réaliser une purge de l'oreillette gauche.

La bronche est finalement déclampée et le poumon se reventile spontanément. Il est parfois nécessaire d'augmenter les pressions d'insufflation afin de le reventiler complètement.

Le thorax est fermé sur un drain .

Le temps de réimplantation varie de 35 à 45 minutes. La durée totale de l'intervention est d'environ 1 heure 15'.

b) Suites opératoires

Elles sont en général simples, les drains sont aspirés deux fois par jour et retirés à la 24ème heure.

Chez tous les animaux le traitement post-opératoire associait :

. Calciparine : 0,15 ml 2 fois par jour,

. Ampicilline : 1 g 2 fois par jour,

pendant 4 jours.

Les décès post-opératoires ont été précoces ou tardifs :

- précoces (12 premières heures), ils étaient en rapport avec un oedème pulmonaire massif (8 cas). Cette complication était chaque fois prévisible au moment de la greffe (oedème broncho-alvéolaire, apparu lors du réchauffement du greffon, responsable d'une inondation de tout le système bronchique). Cet oedème qui est impossible à maîtriser, est incompatible avec la survie.

- tardifs (jusqu'au 5ème jour), ils sont le plus souvent en rapport avec des défauts techniques :

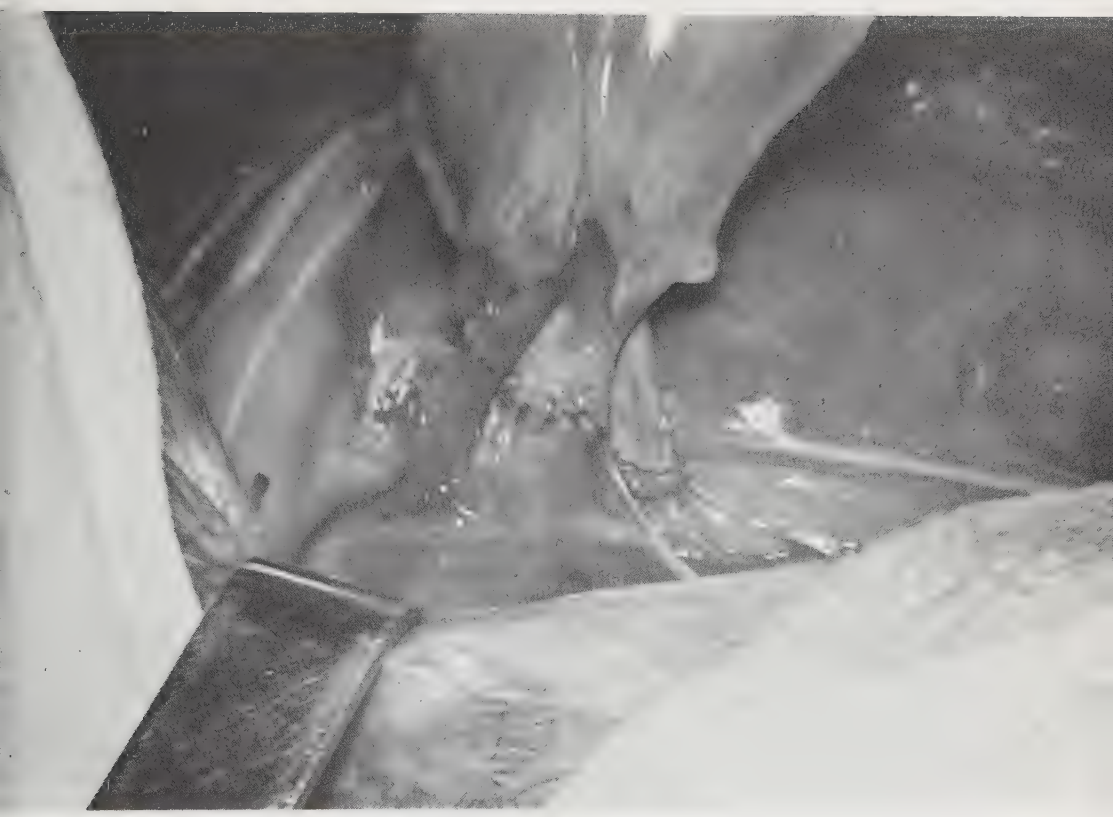
. thrombose de l'anastomose veineuse avec thrombose auriculaire gauche (5 cas)

. pneumothorax bilatéral par "lachage" de la suture bronchique (3 cas).

Le taux de mortalité post-opératoire s'est avéré être d'autant plus important que le temps de conservation était prolongé, les défauts de technique devenant plus fréquents.

Dans un cas, chez un chien survivant dont la fonction respiratoire était restée relativement bonne, nous avons observé, un mois après la transplantation, une thrombose totale de l'anastomose artérielle avec atrophie complète du greffon.

oOo



VUE OPERATOIRE A LA FIN DE LA TRANSPLANTATION

F) APPRECIATION DE LA VALEUR DU GREFFON

Nous avons explorés les animaux, en effectuant :

- spirométries
- gazométries sélectives
- biopsies avec étude en microscopie optique et électronique
- une étude du surfactant
- accessoirement, chez quelques chiens
  - . des endoscopies
  - . des angiographies pulmonaires

La séquence de ces examens a été la suivante :

- au cours d'un premier contrôle chirurgical, qui a eu lieu autour du premier mois après la greffe :
  - . spirométrie
  - . gazométrie sélective
  - . biopsies

- au cours d'un deuxième contrôle, au 2 ou 3ème mois :
  - . spirométrie
  - . biopsies
  - . étude du surfactant

a) Spirométrie
avec détermination de la consommation en oxygène.

Il s'agit d'un examen que nous avons réalisé systématiquement avant la transplantation, après et au moment des deux contrôles du 1er et du 2ème mois.

Malgré une étude comparative, les résultats de ces spirométries, difficiles à effectuer parce que nécessitant une anesthésie générale et donc réalisées dans des conditions de ventilation peu physiologique, se sont avérés d'interprétation très difficile et finalement non exploitables.

b) Gazométrie sélective dans la veine pulmonaire du lobe greffé.

- Technique :

Elle est réalisée lors de la première vérification, au 1er mois, après mise en place par l'oreillette gauche d'un cathéter en silastic (diamètre 3 mm) qui remonte dans la veine pulmonaire inférieure gauche et s'enfonce de 2 à 3 cm dans la veine de la pyramide basale.

Ce cathéter qui n'est pas "bloqué" afin de ne pas trop altérer l'hémodynamique dans la veine cathétérisée est fixé par un point en "bourse" à son entrée dans l'oreillette gauche et solidarisé au péricarde par du catgut. Sa position est très facile à repérer dans le tissu pulmonaire par simple palpation.

Il sort par l'incision de la thoracotomie.

Les prélèvements sont effectués :

. 30 minutes après retour à une ventilation spontanée ;
. 60 " " " "
. 18 heures " " "
. 24 heures " " "

Ils sont comparés à la gazométrie fémorale réalisée au même moment.

Après chaque prélèvement, le cathéter est rempli d'Héparine et clampé.

- Avantages de la méthode :

. elle permet d'apprécier directement l'hématose dans le greffon ;
. elle est réalisée sur un animal extubé et réveillé, donc dans des conditions de ventilation physiologique.

- Critiques

. gêne probable à la circulation de retour en raison de la nécessité d'utiliser des cathéters de gros calibre et, en conséquence, altération possible des résultats ;

. le cathéter fonctionne peu de temps : les 2/3 seulement des animaux ont pu subir une gazométrie à la 24ème heure ; dans les autres cas, nous n'avons pas pu éviter le caillotage du cathéter ;

. difficulté d'affirmer avec certitude que le cathéter reste en bonne place, notamment lors des prélèvements effectués tardivement (18 ou 24ème heure).

Deux moyens nous ont cependant permis de le contrôler :
- l'angiographie par le cathéter, que nous avons réalisée dans quelques cas ;

- la mise en place simultanée d'un deuxième cathéter introduit par l'auricule gauche dans l'oreillette gauche, qui nous a permis d'affirmer que le sang prélevé dans la veine pulmonaire inférieure est différent de celui de l'oreillette gauche.

- Complications

A l'ablation du cathéter, nous avons eu :

. 1 hémothorax mortel

. 2 embolies gazeuses coronaires mortelles.

Malgré ces différentes critiques, ces gazométries sélectives ont été dans cette étude l'examen essentiel pour apprécier la fonction du greffon.

c) Etude histologique

- Microscopie optique
- Microscopie électronique

Toutes les biopsies ont été effectuées à la fois au niveau du lobe inférieur et du lobe supérieur gauche afin de réaliser une étude comparative et d'éliminer ainsi les lésions propres aux thoracotomies successives.

d) Etude du surfactant

- Protocole de prélèvement :

. 12 heures avant l'examen, l'animal subit une injection intra péritonéale de 5 mg de Phosphore radioactif ;

. au moment de l'examen, après anesthésie au Nembutal, il est saigné par mise en place par voie fémorale d'un gros cathéter dans l'aorte ;

. par thoracotomie droite (afin d'éviter de prélever le bloc coeur-poumon, ce qui aboutit immanquablement à créer des fuites alvéolaires multiples au niveau des zones symphysées, d'où perte de liquide), on isole les bronches lobaires supérieure et inférieure gauches qui sont canulées ;

. le surfactant est extrait du lobe supérieur puis du lobe inférieur par lavages successifs du système broncho-alvéolaire au sérum physiologique.

- Intérêt de la méthode :

. permet un dosage comparatif et qualitatif du surfactant au niveau des deux lobes ;

. permet de connaître la capacité des deux lobes à assurer sa synthèse grâce au comptage du Phosphore.

- Traitement du liquide prélevé :

. le liquide de lavage est centrifugé pour éliminer débris cellulaires et macrophages. Le culot ne soit pas contenir d'hématies ;

. le surnageant est dialysé et concentré ; le volume est réduit à 200 ml ;

. sur ce volume, on effectue un extraction lipidique par la technique de BLIGH et DYGER (105) et l'extrait est évaporé à sec ;

. on réalise ensuite un dépot en parallèle des produits provenant du lobe supérieur et du lobe inférieur greffé sur deux plaques de chromatographie monodimensionelle ascendante, ce qui permet la séparation des différents phospholipides :

- sur une des plaques, la radioactivité des tâches phospholipidiques est dosée par autoradiographie ;

- sur l'autre plaque, les tâches sont identifiées grâce à des témoins.

. ces tâches sont ensuite prélevées et déposées :

- dans des flacons à scintillation afin de mesurer la radio-activité ;

- dans des tubes à essai afin de doser le phosphore lipidique (après qu'il ait été minéralisé).

. tous ces dosages sont également effectués :

- sur le liquide de lavage,
- sur le liquide de lavage concentré,
- sur l'extrait lipidique.

. les activités spécifiques $\frac{\text{Phosphore radio-actif}}{\text{Phosphore lipidique}}$

sont déterminées sur chaque Phospholipide ;

. les pourcentages des différents phospholipides sont calculés pour le phosphore radioactif et pour le phosphore lipidique.

e) Remarques sur ces explorations

Nous avons dû limiter, du fait des possibilités relativement réduites du laboratoire, l'exploration des animaux à des examens simples, qui sont sans doute insuffisants au plan fonctionnel. Nous n'avons pas utilisé de méthode isotopique (scintigraphie ou Xénon radioactif), d'une part parce qu'il s'agit de manipulations plus lourdes à mettre en oeuvre et d'autre part, parce qu'elles nécessitent une lecture comparative dont l'interprétation aurait été rendue difficile en raison de la lobectomie droite.

Par ailleurs, les explorations de notre protocole dont la première a lieu un mois après la greffe, ne permettent pas d'étudier la valeur immédiate du greffon.

Ainsi, nous ne connaissons pas quelles ont été les lésions immédiates secondaires à la conservation et leurs conséquences fonctionnelles. Si de telles lésions ont existé, nous supposons qu'elles ont été au moins en partie réversibles pour aboutir à l'état anatomique constaté au premier et au deuxième mois. Ceci demande une expérimentation complémentaire.

L'interprétation des résultats est difficile :

. parce qu'il s'agit de séries courtes (5 animaux),

. parce que tous les chiens n'ont pas subi systématiquement tous les examens,

. parce que la qualité de la réexpansion du poumon est variable. En effet, de par sa morphologie, le greffon qui est un lobe inférieur droit ne s'adapte pas parfaitement à la loge du lobe inférieur gauche. Ceci, joint aux difficultés du drainage thoracique chez le chien (les drains sont mis en aspiration pendant des périodes de 15 à 30 minutes et clampés jusqu'à l'aspiration suivante), fait que, dans environ 1/3 des cas, le lobe greffé n'est pas parfaitement à la paroi notamment au niveau de la gouttière costo-vertébrale. Il s'en est suivi une réaction liquidienne au niveau de la plèvre qui a gêné la ventilation du greffon. Dans plusieurs cas, nous avons noté un important épaississement de la plèvre viscérale qui bridait le poumon et limitait sa ventilation alors que sa qualité ne semblait pas par ailleurs altérée.

Pour cette raison, nous pensons que la fonction de certains greffons aurait été meilleure si la réexpansion avait été parfaite. Il nous a donc paru intéressant de donner pour chaque série la moyenne des différents paramètres gazométriques et aussi ceux de la meilleure gazométrie de la série.

oOo

III - RESULTATS

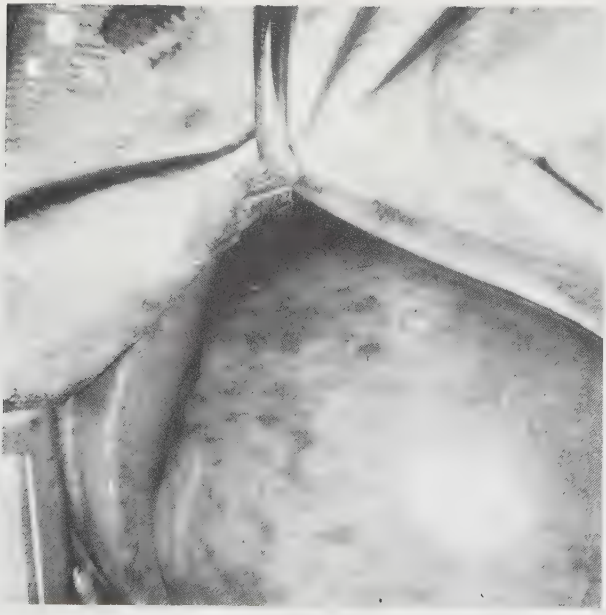
Les animaux survivants et explorés selon le protocole énoncé sont au nombre de 21 (nous n'avons qu'un seul survivant dans la série à 48 heures de conservation).

Au plan macroscopique, lors des deux contrôles chirurgicaux successifs, tous les greffons ont une ventilation normale. Leur volume est normal ainsi que leur couleur qui est identique à celle du lobe supérieur. Cependant, un épaississement de la plèvre viscérale est souvent noté et est probablement en rapport avec un drainage imparfait. Des lésions d'emphysème, sous forme de multiples bulles sous pleurales d'environ 0,5 millimètre de diamètre, ont été observé 4 fois dans les deux premières séries qui sont celles du début de notre expérience. Il est probable qu'il s'agit là d'une lésion en rapport avec une "blessure" des structures pulmonaires occasionnée lors de la préparation du greffon. En effet, au cours des manipulations de canulation de l'artère pulmonaire et de la bronche, le greffon devient atélectasique. Pour lever cette atélectasie, il faut insuffler le système bronchique, et le lobe, qui n'est plus limité dans son expansion, peut doubler de volume. Pour les séries suivantes nous avons veillé à éviter au maximum cette expansion forcée du greffon et les lésions d'emphysème ont disparu.

Les fibroscopies bronchiques effectuées chez 3 animaux (30, 40 et 48 heures de conservation) sont normales, sans sténose notable de l'anastomose et avec une motricité bronchique parfaite.

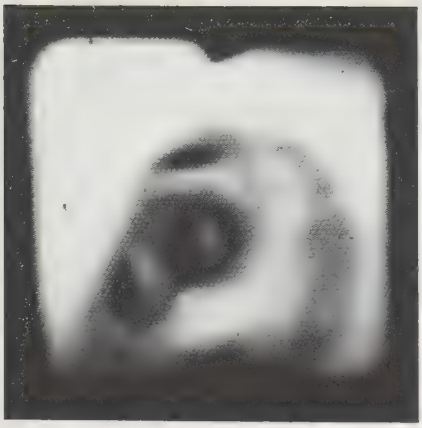
Il en est de même pour les angiopneumographies qui ne montrent pas d'anomalie importante de la vascularisation pulmonaire.

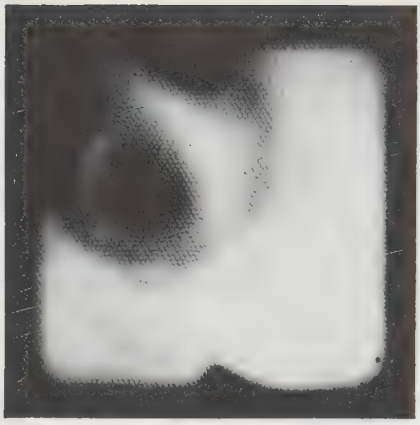
oOo



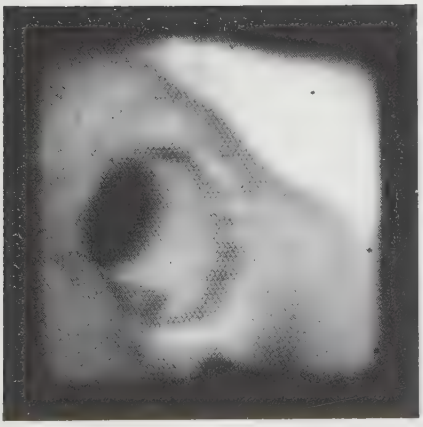
VUE DE DEUX GREFFONS CONSERVÉS PENDANT 40 HEURES
LORS DU PREMIER CONTRÔLE CHIRURGICAL

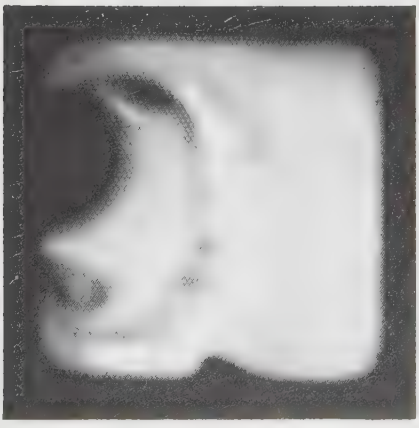
(à gauche, on aperçoit le lobe supérieur)





ARBRE BRONCHIQUE GAUCHE D'UN ANIMAL AYANT SUBI LA TRANSPLANTATION D'UN GREFFON CONSERVÉ PENDANT 34 HEURES





ARBRE BRONCHIQUE GAUCHE D'UN ANIMAL AYANT SUBI LA TRANSPLANTATION D'UN GREFFON CONSERVÉ PENDANT 40 HEURES

ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE DE L'ANIMAL N° 304

(lobe inférieur conservé pendant 30 heures)

ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE DE L'ANIMAL N° 324

(lobe inférieur conservé pendant 40 heures)

A) RESULTATS GAZOMETRIQUES

Nous donnons pour chacune des séries la moyenne des différentes gazométries ainsi que les résultats de l'animal de la série dont les performances sont les meilleures (les saturations sont données à titre indicatif puisque théoriquement elles n'ont pas de valeur lorsqu'elles sont exprimées en moyennes).

Pour les groupes à 34, 40 et 48 heures de conservation, nous exposons en outre les paramètres de chiens ayant subi simultanément des prélèvements au niveau de la veine pulmonaire inférieure (V.P.I.), de l'oreillette gauche (O.G.) et de l'artère fémorale.

Toutes les mesures ont été effectuées sur un analyseur I.L. Meter. Il est à noter que pour ce type d'appareil, le coefficient d'erreur sur la mesure de la pression partielle en oxygène est d'autant plus important que cette pression est plus élevée. Ainsi, certains résultats de paO_2 (167 pour la V.P.I. du chien n° 135) sont manifestement abérrants ; nous les donnons cependant tels qu'ils nous ont été fournis par l'appareil.

oOo

SÉRIE À 24 HEURES DE CONSERVATION

1) MOYENNE SUR 5 ANIMAUX

		P_AO_2	S_AO_2	P_ACO_2	pH
30' MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	72	91%	45	7,33
	" V. P. I.	64	88%	38	7,35
60' MN	" FÉMORALE	70	91%	45	7,40
	" V. P. I.	67	88%	38	7,39
18' H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	63	91%	34	7,37
	" V. P. I.	72	92%	35	7,39

2) MEILLEURE GAZOMÉTRIE DE LA SÉRIE (CHIEN N° 238)

18' H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	74	93%	37,5	7,48
	GAZOMÉTRIE V. P. I.	97	96%	35,5	7,42

SÉRIE À 30 HEURES DE CONSERVATION

1) MOYENNE SUR 5 ANIMAUX

		PaO_2	SaO_2	$PaCO_2$	pH
30E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	84	96%	33	7,40
	" V. P. I.	66	90%	36	7,36
60E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	78	96%	29	7,45
	" V. P. I.	52	84%	34	7,43
24E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	68	93%	25	7,43
	" V. P. I.	60	86%	33	7,37

2) MEILLEURE GAZOMÉTRIE DE LA SÉRIE (CHIEN Nº 312)

24E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	71	95%	24	7,40
	" V. P. I.	62	92%	33	7,39

SÉRIE À 34 HEURES DE CONSERVATION

1) MOYENNE SUR 5 ANIMAUX

		$pA0^2$	$sA0^2$	$pAC0^2$	pH
30E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	98	96%	30	7,39
	" V. P. I.	107	98%	26	7 40
60E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	100	96%	29	7,36
	" V. P. I.	106	97%	25	7,46
18E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	83	95%	26	7,43
	" V. P. I.	70	93%	30	7,41
24E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	82	95%	30	7,41
	" V. P. I.	70	92%	31	7,40

2) MEILLEURE GAZOMÉTRIE DE LA SÉRIE (CHIEN N° 329)

24E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	85	95%	27	7,45
	" V. P. I.	74	92%	30	7,45

3) RÉSULTATS D'UN CHIEN (N°345) QUI A SUBI UN TRIPLE PRÉLÈVEMENT

30E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	125	98%	29	7,39
	" O. G.	122	98%	29	7,38
	" V. P. I.	135	99%	34	7,35
60E MN	" FÉMORALE	124	98%	29	7,39
	" O. G.	122	98%	30	7,39
	" V. P. I.	167?	99%	25	7,40
18E H.	" FÉMORALE	82	95%	26	7,40
	" O. G.	86	95%	27	7,40
	" V. P. I.	59	88%	30	7,36

SÉRIE À 40 HEURES DE CONSERVATION

1) MOYENNE SUR 4 ANIMAUX

		PaO_2	SaO_2	$PaCO_2$	pH
30E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	88	95%	31	7,35
	" V. P. I.	103	97%	25	7,41
60E MN	" FÉMORALE	98	96%	32	7,34
	" V. P. I.	105	97%	28	7,33
18E H.	" FÉMORALE	74	94%	29	7,41
	" V. P. I.	96	97%	32	7,40
24E H.	" FÉMORALE	88	97%	27	7,46
	" V. P. I.	84	97%	28	7,45

2) MEILLEURE GAZOMÉTRIE DE LA SÉRIE (CHIEN N° 324)

24E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	89	96%	28	7,44
	" V. P. I.	92	97%	28	7,45

3) RÉSULTATS D'UN CHIEN (N°325) QUI A SUBI UN TRIPLE PRÉLÈVEMENT

30E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	95	96%	29	7,30
	" O. G.	95	96%	30	7,31
	" V. P. I.	107	97%	22	7,40
60E MN	" FÉMORALE	106	96%	28	7,27
	" O. G.	125	98%	27	7,28
	" V. P. I.	119	97%	25	7,30
24E H.	" FÉMORALE	88	97%	25	7,48
	" O. G.	89	97%	28	7,46
	" V. P. I.	74	94%	29	7,46

SÉRIE À 48 HEURES DE CONSERVATION

(1 SEUL CHIEN SURVIVANT N° 352)

		P_AO_2	S_AO_2	P_AC0_2	pH
30E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	98	96%	38	7,33
	" O. G.	113	97%	37	7,36
	" V. P. I.	143	98%	36	7,40
60E MN	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	64	85%	43	7,30
	" O. G.	62	85%	43	7,31
	" V. P. I.	72	92%	42	7,31
18E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	74	94%	29	7,40
	" O. G.	83	95%	28	7,37
	" V. P. I.	77	94%	29	7,40
24E H.	GAZOMÉTRIE FÉMORALE	78	94%	35	7,40
	" O. G.	86	96%	34	7,40
	" V. P. I.	81	95%	34	7,41

B) ETUDE DU SURFACTANT

Comme pour les gazométries, les résultats sont exprimés en moyennes pour chacune des séries, à partir des prélèvements effectués au niveau des lobes supérieur et inférieur.

Les pourcentages des différents phospholipides du surfactant, dont le constituant essentiel est représenté par les Phosphatidylcholines, sont donnés pour le Phosphore lipidique et pour le Phosphore radioactif.

Il faut noter que la composition du surfactant varie selon la race au sein d'une même espèce. Cette variation est chez le chien d'environ 5 % pour les Phosphatidylcholines. Il n'en a pas été tenu compte dans cette expérimentation, les chiens utilisés étant des animaux bâtards.

Nous donnons à titre indicatif la composition du surfactant chez des animaux témoins n'ayant pas subi de thoracotomie.

oOo

	L.I.	L.S.
1	0,5	0,55
2	0,35	0,7
3	3,4	2,95
4	62,8	63,7
5	5,3	5,9
6	29,9	24,5
7	2,6	1,6

A

L. I.	L. S.
0,55	0,07
0,8	0,35
1,0	0,65
52,4	50,8
3,8	6,0
40,2	41,4
1,6	0,5

B

1. dépôt
2. lysophosphatidylcholines
3. sphingomyélines
4. phosphatidylcholines
5. phosphatidylinositol
6. phosphatidyléthanolamine
7. front

L.I. lobe inférieur
L.S. lobe supérieur

SURFACTANT : Phosphore lipidique (A) et radioactif (B) chez les animaux témoins (qui n'ont pas subi de thoracotomie).

	Série à 24 H		Série à 30 H		Série à 34 H		Série à 40 H		Série à 48 H	
	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.
1	0,9	0,45	0,9	1,3	0,5	0,5	0,4	0,3	0,9	0,3
2	2,7	3,2	4,1	2,1	3,0	4,9	2,0	1,9	2,9	3,4
3	4,1	5,0	6,8	3,1	3,7	4,2	3,0	3,0	2,2	4,2
4	66,0	69,8	66,1	74,1	67,1	69,7	69,1	69,9	65,8	67,1
5	3,8	3,6	4,6	3,8	2,6	3,4	3,7	4,2	4,1	3,2
6	21,6	17,8	13,1	14,3	21,7	16,2	20,5	18,9	23,2	20,6
7	1,0	0,2	4,2	1,5	1,2	1,0	1,4	1,8	0,9	1,2

1. dépôt
2. lysophosphatidylcholines
3. sphingomyélines
4. phosphatidylcholines
5. phosphatidylinositol
6. phosphatidyléthanolamines
7. front

L.G. lobe greffé
L.S. lobe supérieur

SURFACTANT : Résultats en Phosphore lipidique (en %)

	Série à 24 H.		Série à 30 H.		Série à 30 H.		Série à 34 H.		Série à 40 H.	
	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.	L.G.	L.S.
1	0	0	0,36	0,27	0	0,1	0	0	0	0,3
2	4,1	0,9	3,7	1,75	1,3	1,6	0,7	0,6	0,9	0
3	3,5	2,7	4,6	1,85	0,6	1,4	0,8	0,7	1,9	1,2
4	61,0	63,6	61,0	64,9	72,3	72,7	60,9	62,7	62,5	63,2
5	4,0	5,5	7,3	9,3	2,7	1,2	6,15	5,9	7,3	7,0
6	27,0	27,6	21,4	20,0	22,4	22,5	29,8	28,4	25,6	27,2
7	0,4	0,4	2,0	2,0	0,7	0,5	1,4	1,7	1,6	1,0

1. dépôt
2. lysophosphatidylcholines
3. sphingomyélines
4. phosphatidylcholines
5. phosphatidylinositol
6. phosphatidyléthanolamine
7. front

L.G. lobe greffé
L.S. lobe supér.

SURFACTANT: Résultats en Phosphore Radioactif (en %)

C) ETUDE HISTOLOGIQUE

1) Microscopie optique

Elle a porté sur 36 biopsies provenant de 23 animaux. Elle comportait chaque fois l'analyse d'un fragment du lobe greffé et du poumon sain (lobe supérieur). Elle a utilisé les techniques usuelles : inclusion en paraffine et colorations (hémalum-éosine-orange G, PAS, trichrome de Masson, Weigert pour les fibres élastiques).

Nous exposons :

. une étude analytique des lésions en envisageant successivement les atteintes des différents constituants pulmonaires du greffon ;

. le déroulement chronologique des lésions ;

. l'influence du temps de conservation.

a) Etude analytique

Lésions bronchiques : les bronches cartilagineuses ne sont pas intéressées par les biopsies, nécessairement périphériques. Les bronchioles

respiratoires présentent 5 fois des lésions importantes de bronchiolite oblitérante : un granulome collagénisé déforme la lumière en lui donnant une forme en croissant ; l'épithélium bronchique est aplati et recouvre une infiltration inflammatoire le plus souvent d'intensité modérée, sans polynucléaire.

L'atrophie de la muqueuse, de type cicatriciel, mais sans granulome, a été observée une fois : l'épithélium y est cylindro-cubique, le chorion est très fibreux, sans vaisseaux ni infiltration inflammatoire.

Au total, 6 animaux sur 23 avaient une atteinte bronchiolaire nette retentissant sur la dynamique respiratoire.

Lésions vasculaires : elles sont toujours très discrètes. Les artérioles sont toujours normales, sauf dans un cas où une endartérite fibreuse accompagnait la réaction scléreuse interstitielle. Il s'agit là d'une association banale dans les fibroses pulmonaires.

Un autre greffon montrait une importante réaction scléreuse intersticielle en rapport

avec une atteinte veineuse, réalisant un tableau comparable à la maladie véno-occlusive.

Le caractère périphérique des prélèvements n'a pas permis d'étudier les remaniements de la vascularisation systémique, ni des lymphatiques, ni a fortiori des filets nerveux.

Lésions parenchymateuses : 9 animaux sur 23 présentent des remaniements scléreux des cloisons inter-alvéolaires associés 3 fois à des lésions de bronchiolite. Il s'agit d'une sclérose dense, sans infiltration inflammatoire, ni surcharge pigmentaire, avec une composante musculaire lisse dans 2 cas.

Au point de vue topographique, elle n'est jamais diffuse, frappant tout le prélèvement. Elle prédomine nettement dans la région périphérique où elle se continue avec une sclérose sous-pleurale. Comme il est de règle, cette fibrose s'accompagne d'emphysème. Mais ce dernier peut avoir deux localisations : soit sous pleurale, et ses rapports avec les remaniements fibreux sont évidents, soit centro-lobulaire (2 cas) et il est plus logique de le rattacher à une atteinte bronchiolaire.

Ces lésions sont suffisamment importantes dans 1 cas pour provoquer une transformation bulleuse du poumon. Il n'y a jamais de sclérose mutilante ni de dédifférenciation glandulaire des alvéoles, sauf dans 1 cas, sur une biopsie précoce (1 mois) où elles traduisent plus probablement la séquelle d'une atteinte intercurrente, parasitaire.

Il ne faut pas négliger, en effet, la possibilité de lésions préalables du poumon en raison de l'origine non contrôlée des animaux. Il a été ainsi relevé 2 fois une atteinte parasitaire et 1 fois une atteinte pneumoconiotique avec des ébauches de nodules silicotiques. Ces antécédents pathologiques peu définis peuvent expliquer en partie la variabilité des résultats observés.

Lésions pleurales : une réaction inflammatoire et scléreuse de la plèvre viscérale est très fréquente (9 animaux). Elle évolue du granulome fibroblastique jusqu'au tissu fibreux en voie de hyalinisation suivant les modalités habituelles et n'offre rien de particulier.

b) Evolution chronologique

Les prélèvements effectués précocément (5 cas) ne montrent que peu de remaniements, si ce n'est une réaction pleurale post-opératoire.

Après un mois, on constate des réactions parenchymateuses : fibrose interstiticielle, transformation emphysémateuse. Ces phénomènes semblent s'accentuer avec le temps comme le montrent les observations où il y a eu une biopsie 3 ou 4 mois après la réimplantation. Il s'agit donc de phénomènes dystrophiques vraisemblablement irréversibles. Ils sont tout à fait superposables aux lésions observées en pathologie humaine et, comme elles, sont associées à une atteinte bronchiolaire ou pleurale.

L'atteinte bronchiolaire est responsable de troubles de la ventilation avec "trapping" de l'air intra-alvéolaire et constitution de l'emphysème centro-lobulaire. L'atteinte pleurale provoque une fibrose des cloisons inter-alvéolaires et un emphysème para-septal.

En fin de compte, une atteinte primitive de la cloison n'est responsable que d'une part minime de ces remaniements, c'est-à-dire que de très rares formes où la fibrose intersticielle se produit en petits foyers disséminés.

c) Influence du temps de conservation

Un regroupement des divers prélèvements d'après le temps de conservation donne les résultats suivants :

. après 24 heures de conservation, les résultats sont médiocres : 2 transformations emphysémateuses, 2 bronchiolites, 3 pachypleurites ;

. une conservation de 30 à 40 heures n'a pas d'effet aggravant puisque c'est ce groupe qui montre les résultats les plus satisfaisants : 8 animaux sur 15 ont un poumon sensiblement normal ou peu modifié ;

. un seul animal a été greffé à 48 heures de conservation : il montrait des lésions bronchiques importantes avec association de zones mal ventilées et d'emphysème.

Ainsi, il ne semble pas que la durée de conservation ait une influence déterminante. Elle ne provoque pas de dégat alvéolaire irréversible. Elle intervient peut être dans les altérations bronchiolaires mais il ne faut pas négliger le rôle de la ventilation forcée per-opératoire dans leur génèse et certains prélèvements ont l'aspect, bien connu maintenant, "des poumons de ventilés".

Quant à la pachypleurite, elle est attribuable à l'acte opératoire et au drainage plus qu'à une éventuelle stase lymphatique. En effet, les biopsies les plus précoces, effectuées 15 jours après la transplantation, ne montrent pas de lymphostase, et d'ailleurs l'inflammation pleurale postopératoire représente une voie de dérivation aisée pour le liquide interstitiel.

2) Microscopie électronique

Les prélèvements provenant de 12 animaux sont fixés à la glutaraldéhyde puis à l'acide osmique à 2 %. Après déshydratation, l'inclusion est effectuée dans l'Epon et en moyenne 8 blocs sont confectionnés pour chaque prélèvement provenant du lobe greffé et du lobe non greffé. L'examen ultrastructural porte sur 3 ou 4 blocs sélectionnés sur les coupes semi-fines.

Les résultats se superposent dans l'ensemble aux données de la microscopie optique.

- Paroi alvéolaire de structure normale : cet aspect est rarement observé tant sur les lobes non greffés que sur les lobes réimplantés et cela s'explique plus par l'hétérogénéité des animaux que par des modifications secondaires à la greffe. Ces aspects sensiblement normaux sont essentiellement retrouvés dans les cas ayant subi une ischémie courte mais le temps de conservation ne semble pas intervenir de manière décisive (l'animal à 48 heures n'a pas subi d'examen ultrastructural). La paroi alvéolaire est mince et tapissée en majeure partie par des pneumocytes membraneux. Enchassés entre ces cellules se trouvent des éléments plus volumineux et de morphologie caractéristique : il s'agit de pneumocytes granuleux avec de nombreuses inclusions d'aspect feuilleté et une surface hérissée de micro-villosités. Ces pneumocytes sont beaucoup plus rares que les pneumocytes membraneux et ces deux variétés cellulaires reposent sur une membrane basale très mince. La paroi alvéolaire elle même contient peu de fibres de collagène mêlées à des cellules à noyau volumineux et clair, à cytoplasme réduit et d'aspect rameux : il s'agit des cellules septales. Enfin, çà et là, on rencontre de rares fibroblastes et cellules musculaires lisses. Les capillaires ont une membrane basale très mince et les cellules endothéliales contiennent d'assez nombreuses vésicules de micro-pinocytose.

- Paroi alvéolaire modifiée : on peut donner de ces modifications, une description valable pour tous les animaux :

. il s'agit tantôt d'une infiltration de la paroi alvéolaire par des macrophages associés à quelques plasmocytes et lymphocytes. Ces macrophages peuvent être retrouvés dans la lumière alvéolaire et contiennent quelques dépôts ferriques ;

. ailleurs, les altérations septales sont plus marquées. Les parois sont épaissies par d'épais trousseaux collagéniques qui enserrent les fibroblastes et les fibres musculaires lisses. Il s'y associe habituellement un épaississement des membranes basale alvéolaire et capillaire.Par endroits, cette fibrose est si marquée qu'elle efface toutes les structures septales et dans ces zones, les capillaires ont même disparu.

. enfin, en d'autres points, il existe au contraire, une atrophie considérable de la paroi alvéolaire uniquement constituée par de nombreuses fibres de collagène revêtues de part et d'autre, par des pneumocytes membraneux dont le cytoplasme paraît très aminci.

- Altérations bronchiolaires :

elles ont été retrouvées chez deux animaux de la série à 34 heures de conservation. Les cellules constituant la bronchiole terminale ont un cytoplasme qui, à un petit grossissement, apparaît très pâle du fait d'une intense dilatation du réticulum endoplasmique. En dépit de cet oedème cellulaire, la membrane cytoplasmique montre des digitations sensiblement normales quoique légèrement diminuées en nombre. Les noyaux sont normaux. Au niveau de ces bronchioles, il existe de nombreuses cellules musculaires lisses séparées par des trousseaux collagéniques.

En résumé, l'examen ultrastructural confirme les données de la microscopie usuelle mais apporte peu d'éléments quant à la physiologie des altérations observées.

Il faut d'autre part noter que sur de nombreux prélèvements, les modifications constatées dans le lobe greffé sont sensiblement comparables à celles présentes dans le lobe supérieur non greffé.

oOo

IV - CONCLUSIONS

- Au plan fonctionnel, les résultats des gazométries sélectives montrent qu'il n'existe pas d'altération majeure de la fonction pulmonaire même chez l'animal ayant subi la transplantation d'un greffon conservé pendant 48 heures.

Les résultats gazométriques ont été traités globalement par un "t" de STUDENT (méthode des différences) : il n'existe pas de différence significative sur la paO_2, la $paCO_2$ et le pH, quelque soit le lieu de prélèvement (V.P.I., O.G., artère fémorale) ou le temps de conservation.

- L'étude du surfactant est tout à fait en accord avec les résultats fonctionnels : la composition lipidique sauf pour la série à 30 heures d'ischémie, est sensiblement identique au niveau du lobe inférieur greffé et du lobe supérieur. La quantité de phospholipides apparaît même supérieure (de l'ordre de 0,4 %) au niveau des greffons, lorsqu'on la compare à celle du lobe supérieur et du lobe inférieur d'animaux témoins.

En ce qui concerne le phosphore radioactif, il n'existe pas non plus de différence significative entre lobe greffé et lobe non greffé.

Les activités spécifiques chez les animaux témoins sont de l'ordre de $1,5 \times 10^2$ dpm/ gamma de phosphore pour les phosphatidylcholines et elles sont en moyenne inchangées pour les différents lots de chiens.

Comme pour les gazométries, le temps de conservation n'a pas influé sur les résultats.

- Enfin, au plan histologique, les résultats sont plus difficiles à interpréter étant donné que la plupart des lésions se retrouvent aussi sur le lobe supérieur. Jusqu'à 40 heures, les greffons apparaissent peu modifiés. L'animal à 48 heures d' ischémie montre par contre d'importantes altérations bronchiques, qui au vue de ses gazométries n'altère pas sa valeur fonctionnelle.

Il semble que, d'une manière générale, la bronche soit l'élément qui souffre le plus au cours de la conservation.

Deux conclusions peuvent être tirées de cette expérimentation :

- la méthode de conservation que nous avons utilisée paraît bonne et suffisante, au moins dans les limites de temps considérées ;

- le tissu pulmonaire offre une très grande résistance à l'ischémie, beaucoup plus sans doute que la plupart des autres organes (rein et coeur notamment), ce qui compense en partie les lourds handicaps qui pèsent sur la transplantation pulmonaire.

Vu et Permis d'Imprimer
oOo Toulouse, le 26 septembre 1978
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

Le président du jury

"Les théories dans nos sciences ne sont que des vérités partielles et provisoires, qui nous sont nécessaires comme les degrés sur lesquels nous nous reposons pour avancer dans l'investigation. Elles seront plus tard remplacées par d'autres, qui représenteront un état plus avancé de la question et ainsi de suite"

Claude BERNARD

BIBLIOGRAPHIE

1- ACHTERRATH, BLUMCKE, YIPINSTOI, SIELGEMAN, CHANDLER, HAGTROM, TORRES, COBBAH, FUJII, VEITH : ALVEOLAR LAVAGE CYTOLOGY IN TRANSPLANTED LUNGS
JTS 69 1975 510-520

2- ARDEKARNI, FABER, BEATTIE : PULMONARY FUNCTION AFTER VAROIUS PERIODS OF ISCHEMIA IN THE CANINE LUNGS
JTS 59 1975 607-611

3- ATWELL, HICKAM, PRYOR, PAGE : REDUCTION OF BLOOD FLOW THROUGH THE HYPOXIC LUNG
AMER. JOUR. PHYSIOL. 166 1951 37-44

4- AWAD, LEMIEUX, LOU , BEAULIEU : A TECHNIQUE FOR THE PERFUSION OF PULMONARY LOBES FOR PROLONGED PERIODS
CANADIAN JOUR. OF SURG. 8 1975 100-106

5- AWAD, LEMIEUX, LOU : PULMONARY COMPLICATIONS FOLLOWING PERFUSION OF THE LUNG
JTS 51 1966 767-775

6- BECKER, SHASHI, SINHA, HASGTROM, BLUMCKE, VEITH : FINE STRUCTURE ALTERATIONS IN CANINE LUNG TRANSPLANTS
JTS 63 1972 81-93

7- BENFIELD, GILSON, GONDOS, PETER, SHIMADA, SCHICK : SERIAL OBSERVATIONS AND IMMUNOLOGICALLY MATCHED LUNG ALLOGRATFS
JTS 64 1972 907-921

8- BENFIELD, ISAWA, NEMETZ, JOHNSON, TAPLIN : IMMEDIATE, EARLY AND PROLONGED LUNG FUNCTION AFTER AUTOTRANSPLANTATION
ARCH. SURG. 1970 52-55

9- BENFIELD, DREWS, SHORS : LUNG GRAFTING AND SURFACTANT
VASC. SURG. 8 DEC. 1974

10- BLADES, BEATTIE, HILL, THISTLEWAITE : ISCHEMIA OF THE LUNG
ANN. SURG. 136 1952 194-207

11- BIGNON, NEVEUX, MATHEY : ETUDE DES STRUCTURES PULMONAIRES APRES TRANSPLANTATION CHEZ LE CHIEN
BRONCHES 20 1970

12- BLUMENSTOCK : TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
ANN. CHIR. CARD. 5 1966 198-201

13- BLUMENSTOCK, FANTONI, SANTORD, CANNON DE GILIO, WELLS, FERREBEE : L'UTILITE DU TYPAGE LYMPHOCYTAIRE DANS LE PRONOSTIC DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES CHEZ LES CHIENS NON TRAITES
VIE MEDICALE 28 1969 3385-3387

14- BLUMENSTOCK, KAHN : REPLANTATION AND TRANSPLANTATION OF THE CANINE LUNG
JOUR. SURG. 1 1961

15- BLUMENSTOCK, COLLINS, THOMAS, FERREBEE : HOMOTRANSPLANTS OF THE LUNG IN DOGS
SURG. 51 1962

16- BLUMENSTOCK, COLLINS, HECTMAN : PRESERVATION OF THE CANINE LUNG
JTS 44 1962

17- BLUMENSTOCK, LEMPERT, MORGADO : PRESERVATION OF THE CANINE LUNG IN VITRO FOR 24 HOURS USING HYPOTHERMIA AND HYPERBARIC OXYGEN
JTS 50 1965

18- BLUMENSTOCK, FERREBEE : TRANSPLANTATION OF THE LUNG: RETROSPECT AND PROSPECT
VASC. SURG. DECEMBER 1974

19- BROWNLEE, COUVES : FACTORS CONCERNED IN THE MAINTENANCE OF VIABILITY IN PULMONARY TRANSPLANTS
ANN. THOR. SURG. FEBRUARY 1968

20- BROWNLEE, COUVES, DRISSAS, KOWALEWSKI : METABOLIC ALTERATIONS IN PULMONARY TISSUE PRESERVED FOR TRANSPLANTATION
CANADIAN JOUR. OF SURG. 11 1968 237-245

21- BRUGAROLAS, TAKITA : REGENERATION OF THE LUNG IN THE DOG
JTS 65 1973 187-190

22- BUCHEL : LA GREFFE DU POUMON
ANN. CHIR. THOR. CARD 5 1966 212-217

23- CARPENTIER, VANDERHOEFT, CORNIL : ETUDE DES MALADES SUSCEPTIBLES DE SUBIR UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE
NOUV. PRESSE MED. 10 1973

24- CARRATU, NEGRO, PERSICO, TESAURO : RILIEVI FUNZIONALI SUL TRAPIANTO SPERIMENTALE DI POLMONE
ARCH. MONALDI 5 SETT--OTTOBRE 1973

25- CASTAGNA, SHORS, BENFIELD : THE ROLE OF PERFUSION IN LUNG PRESERVATION
JTS 63 1972 521-526

26- CHAUVIN : GREFFES PULMONAIRES EXPÉRIMENTALES
THÈSE MARSEILLE 1968

27- CLEMENTS : PULMONARY SURFACTANT
AMER. JOUR. RESP. DIS. 101 1970

28- CLARKE : PERFUSIONS TECHNIQUES IN THE PRESERVATION OF THE ISOLATED CANINE LUNG
THORAX 24 1969 342-347

29- CONNAUGHTON, BAHUTH, LEWIS : LUNG ISCHEMIA UP SIX HOURS: INFLUENCE OF LOCAL COOLING IN SITU ON SUBSEQUENT PULMONARY FUNCTION
DEASEASES OF THE CHEST 41 1962 404-408

30- COOK : REJECTION LUNG SYNDROME
VASC. SURG. NOV-DEC 1974

31- DAICOFF, GORDON, STRECK : PULMONARY VASCULAR RESISTANCE FOLLOWING LUNG REIMPLANTATION AND TRANSPLANTATION
ANN. THOR. SURG. 9 1970 569-579

32- DAVIS, ALLEN, HAYES, WASLEY : EFFECTS UPON THE LUNG OF VARYING PERIODS OF TEMPORARY OCCLUSION OF THE PULMONARY RATERY
ARCH. SURG. 64 1952 464-474

33- DAUMET : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE (ETAT DE LA QUESTION EN 1969)
CAHIERS DE MEDECINE 11 1970 775-778

34- DE BONO : LES PROBLÈMES TECHNIQUES DE LA TRANSPLANTATION DU POUMON
ANN. THOR. CARD. 5 1966 202-206

35- DEROM : L'IMMUNODEPRESSION EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE
MINERVA CHIR. 26 1971 735-737

36- DEROM, BARBIER, RIGOIR, ROLLY, VERSHECK, BERSENYI, PEREI, RAEMDONCK : UN CAS DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE CHEZ L'HOMME
ANN. CHIR. THOR. CARD. 8 1969 695-696

37- DEROM, BARBIER, RIGOIR, VERSHECK, ROLLY, BERSENYI, VERMEIRE, VRINTS : TEN MONTHS SURVIVAL AFTER LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN
JTS 61 1971 835-846

38- DOUGERTHY, SINHA, KIBBLE, VEITH : INTOLERANCE OF THE ISCHEMIC LUNG TO HYPOTHERMIC VENTILATION
JOUR. OF APPLIED PHYSIOL. 32 1972 632-634

39- DUVOISIN, FOWLER, ELLIS, PAYNE : CAUSES OF DEPRESSED PULMONARY FUNCTION FOLLOWING REIMPLANTATION OF THE CANINE LUNG
CHEST 58 1970 101-106

40- DUVOISIN, PAYNE, ELLIS : INFLUENCE OF SURGICAL TECHNIQUE ON THE RESULTS OF PULMONARY REIMPLANTATION
CHEST 58 1970 96-102

41- DUVINAGE, GROSJEAN, SUDAN, COUTANT, MARQUART, MOULIN, PALLUEL, VALLIERE, NOIRCLERC : MISE AU POINT D'UN PROCÉDÉ SIMPLE DE CONSERVATION PULMONAIRE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 12 1973 195-203

42- FARIDY, NAIMARK : EFFECT OF DISTENTION ON METABOLISM OF EXISED LUNGS
JOUR. APPLIED PHYSIOL. 31 1971 195-203

43- FISK, SYMES, ALDRIDGE, COUVES : IMPROVED PERFUSION OF FUNCTIONNING ISOLATED LUNGS BASED ON NORMAL PULMONARY HEMODYNAMICS
JTS 58 1969 231-241

44- FONKALSRUD, STEVENS, RANGEL, JOSEPH, YAKEISHI, TOCORNAL PHYSIOLOGIC EVALUATION OF ALLOGENIC CANINE LUNG TRANSPLANTS FROM LIVING DONORS
JTS 57 1969 607-617

45- FUJIMURA, PARMLEY, TOMODA, MATLOFF : HEMODYNAMIC ALTERATIONS AFTER STAGED AND SIMULTANEOUS BILATERAL LUNG AUTOTRANSPLANTATION IN DOGS
JTS 63 1972 527-533

46- GALEY : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE
CONCOURS MEDICAL 1971 2318-2334

47- GARZON, GOLSTEIN, OKADIGWE, PALEY, MINKOWITH, KARLSON :
LUNG AUTOGRAFTS : LONG TERM FUNTIONS
ANN. SURG. 179 1974 136-145

48- GARZON, DUTTA, OKADIGWE, PALEY, GOLDSTEIN, MINKOWITH,
KARLSON : FUNCTION OF CANINE LUNG ALLOGRAFTS
JTS 65 1973 76-87

49- GARZON, CHENG, PANGAN, KARLSON : HYPOTHERMIC HYPERBARIC
LUNG PRESERVATION FOR 24 HOURS WITH REIMPLANTATION
JTS 55 1968 546-554

50- GRINNAN, GRAHAM, CHILDS, LOWER : CARDOIPULMONARY
HOMOTRANSPLANTATION
JTS 60 1970 609-614

51- GROSJEAN, NOIRCLERC, DUVINAGE, SUDAN, TEDESHI, COUTANT,
LEJEUNE : MISE AU POINT D'UN PROCEDE SIMPLE DE CONSERVA-
TION PULMONAIRE ASSURANT UNE REPRISE IMMEDIATE DE LA
FONCTION APRES 24 HEURES D'ISCHEMIE
ACTA CHIR. BELGICA 5 1972 321-332

52- GUILMET, BRUNET, KRAKORA, WEISS : CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA TRANSPLANTATION EXPERIMENTALE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 4 1965

53- HALASZ, CATANZARO, TRUMMER, TISI, SALZSTEIN, MOSER,
HUTCHIN : TRANSPLANTATION OF THE LUNG: CORRELATION OF
PHYSIOLOGIC, IMMUNOLOGIC AND HISTOLOGIC FINDINGS
JTS 66 1973 581-587

54- HARDY : TRANSPLANTATION PULMONAIRE CHEZ L'HOMME:
RAPPORT DU PREMIER CAS OPERE EN 1963
VIE MEDICALE 28 1969 3377-3382

55- HARDY, DRASLAN, DALTON : AUTITRANSPLANTATION AND HOMO-
TRANSPLANTATION OF THE LUNG: FURTHER STUDIES
JTS 1963

56- HARDY, ERASLAN, WEBB : TRANSPLANTATION OF THE LUNG
ANN. SURG. 160 1964

57- HANKINSON, EDWARDS : THE EFFECT OF PULMONARY ISCHEMIA
ON LUNG FUNCTION. THORAX 14 1959 122-124

58- HOMATAS, DENVER, BRYANT, LEXINGTON, EISEMAN : TIME LIMITS OF CADAVER LUNG VIABILITY
JTS 56 1968 132-140

59- HUTCHIN, WALKER : VENTILATORY AND CIRCULATORY ADJUSTEMENT AFTER TRANSPLANTATION OF THE LUNG
ANN. SURG. 175 1972 349-356

60- ISAWA, BENFIELD, DELORES, JOHNSON, TAPLIN : A COMPARAISON OF LUNG SCANING AND DIFFERENTIAL BRONCHOSPIROMETRY AS PULMONARY FUNCTION TEST IN DOGS
JTS 24 1970 719-728

61- JIRSCH, FISK, COUVES : EX VIVO EVALUATION OF STORED LUNG
ANN. SURG. 10 1970 163-168

62- JOSEPH, MORTON : IMMEDIATE FUNCTION WITH SURVIVAL AFTER LEFT LUNG AUTOTRANSPLANTATION AND CONTROLATERAL ARTERY LIGATION IN THE BABOON
JTS 60 1970 859-864

63- JOSEPH, MORTON : INFLUENCE OF ISCHEMIA AND HYPOTHERMIA ON THE ABILITY OF THE TRANSPLANTED PRIMATE LUNG TO PROVIDE IMMEDIATE ANS TOTAL RESPIRATORY SUPPORT
JTS 62 1971 752-762

64- JUVENELLE ; LA REIMPLANTATION DU POUMON APRES PNEUMONECTOMIE
POUMON 7 1951

65- KAROW, ABOUDA, HUMPHRIES : ORGAN PRESERVATION FOR TRANSPLANTATION
LITTLE BROWN AND COMPANY 1974

66- KARLSON, GARZON, GOLDSTEIN, MOTLACH, TORRES : FUNCTIONNAL EVALUATION OF IMMEDIATELY REPLANTED AND 24 HOURS PRESERVED LUNGS AFTER LONGER THAN ONE YEAR
BULL. SOC. INTER. DE CHIR. 3 1970 175-181

67- KETONEN, MATTILA, SIIRILA, JAASKELAINEN : HISTOLOGICAL FINDINGS AFTER EXPERIMENTAL PULMONARY AUTOTRANSPLANTATION
SCAND. JOUR. THOR. CARD. VASC. SURG. 6 1972 304-310

68- KING, : THE SURFACTANT SYSTEM IN THE LUNG
FED. PROC. 33 1974

69- KOENER, VEITH : VENTILATION PERFUSION RELATION SHIPS BETWEEN TRANSPLANTED AND EMPHYSEMATEOUS LUNGS
VASC. SURG. 5 1974

70- KONDO, ISIN, COCKRELL, HARDY : ONE-STAGE BILATERAL ALLOTRANSPLANTATION OF CANINE LUNGS ; FURTHER STUDIES
JTS 64 1972 897-906

71- KONDO, CULPEPPER, DON TURNER, HARDY: CARDIOPULMONARY FUNCTION STUDIES IN LONG-TERM SURVIVORS OF ONE-STAGE BILATERAL LUNG REIMPLANTATION
JTS 68 1974 303-308

72- KOFMAN : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE
LE POUMON ET LE COEUR 7 1965 867-883

73- LAUMONIER, COURAUD, CHEVALIER, BRUTENEAU : LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE ET SES PROBLEMES
BORDEAUX MEDICAL 9 1968 1529-1542

74- LARGIADER, MANAX, LYONS, LILLEHEI : IN VITRO PRESERVATION OF CANINE HEART AND LUNG
ANN. SURG. 91 1965 801-804

75- LE BRIGAND : TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
NOUV. PRESSE MED. 2 1973 1230

76- LESBROS, VUILLARD, GADOT, RADICE, LAMOTTE, FALCONNET, DESCOTTES : ETUDE MICROSCOPIQUE DU POUMON TRANSPLANTE CHEZ LE CHIEN
ARCH. ANAT-PATH. 1969 159-166

77- LEVASSEUR, KULSKI, HAY. ROJAS-MIRANDA, BRUNET, WEISS : CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
ANN. CHIR. THOR. CARD. 11 1972 107-117

78- LEVITSKY, WILLIAMS, DETMER, MACINTOSH, MORROW : A FUNCTIONAL EVALUATION OF THE PRESERVED HEART
JTS 5 1970

79- LINCOLN, BARNES, GOULD, REYNOLDS : PULMONARY MECANICS AND SURFACTANT MEASUREMENT IN CANINE LUNGS FOLLOWING REIMPLANTATION
THORAX 24 1969 180-184

80- LOWENSTEIN, LINCOLN, MODELL, AUSTEN, LAVER : PRESERVATION OF EXISED CANINE LUNGS BY VENTILATION WITH LIQUID FLUOROCARBON
FEDERATION PROC. 29 1970 1775-1777

81- MAC CLELLAND, BENSON, LYNNE-DAVIES : EFFECTIVE ELASTANCE OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN DOGS
JOUR. APPLIED PHYSIOL. 32 1972 626-631

82- MAC CONN, KONING, HARDY : OXYGEN TRANSPORT IN THE TRANSPLANT PATIENT
VASC. SURG. 5 NOV-DEC. 1974

83- MAC PHEE : ETUDES SUR LA TRANSPLANTATION EXPERIMENTALE DU POUMON
ANN. CHIR. THOR. CARD. 5 1966 526-531

84- MARTIN-LALANDE, CHETOCHINE, RIOUX, LESSANA, NEVEUX : NOTE SUR LE DEROULEMENT DE LA MORT FONCTIONNELLE DU POUMON ISOLE ABANDONNE EN CONDITIONS AMBIANTES
LE POUMON ET LE COEUR 3 1971 361-369

85- MEGEVAND, CRUCHARD, KAPANZI : ETUDE DE L'ACTION DES DIFFERENTS MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS APPLIQUES AUX ALLOGREFFES PULMONAIRES
HELET. CHIR. ACTA 1968

86- METRAS : NOTE PRELEMINAIRE SUR LA GREFFE TOTALE DU POUMON CHEZ LE CHIEN
C. R. ACAD. SCIENT. PARIS 1950

87- MILLS, BOYD, GHERANPONG, SPENCER : THE SIGNIFIANCE OF BRONCHIAL CIRCULATION IN LUNG TRANSPLANTATION
JTS 60 1970 866-877

88- MODRY, JIRSH, BOEHME, OVERTON, FISK, COUVES : HYPOTHERMIC PERFUSION PRESERVATION OF THE ISOLATED DOG LUNG
ANN. THOR. SURG. 16 1973 583-597

89- MOSS : SIMPLIFIED EXPERIMENTAL UNILATERAL PULMONARY AUTOTRANSPLANTATION
JTS 65 1973 899-901

90- NEGRO, CARRATU, PERSICO, TESAURO : RICERCHE SPRERIMENTALI SU ALCUNI EFFETI DELLA DENERVAZIONE E DELL' AUTOTRAPIANTO POLMONARE
ARCH. MONALDI 5 SETT-OTTOBRE 1973

91- NEVEUX, NOIRCLERC : INDICATIONS DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES CHEZ L'HOMME
VIE MEDICALE 28 1969 3371-3376

92- NIGRO, EVANS, GARGO, MOCK, ADAMS : SURVIE ET FONCTION DES POUMONS REIMPLANTES ET TRANSPLANTES
ANN. CHIR. THOR. CARD. 5 1966 515-519

93- NOIRCLERC, CHAUVIN, PONS, MALMEJAC, COURBIL, LEBREUIL, FRIERE, DONNAREL : PROBLEMES TECHNIQUES ET DE SURVEILLANCE DANS LES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
ANN. CHIR. THOR. CARD. 8 1969 331-338

94- NOIRCLERC : OÙ EN SONT LES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
REV. DU PRATICIEN 24 1974 1645-1649

95- NOIRCLERC, NEVEUX : ETAT ACTUEL DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
VIE MEDICALE 28 1969 3361-3368

96- NOIRCLERC, LEBREUIL, CHAUVIN, APPAIX, COURBIL, VISQUIS, FRUCTUS : LA CONSERVATION DU POUMON SOUS OXYGENE HYPERBARE
BRONCHES 4 1970

97- NORMAN, SMITH, DOUGLAS : THE EFFECT OXYGEN AT ELEVATED ATMOSPHERIC PRESSURE AND HYPOTHERMIA OF TISSU METABOLISM
SURG. GYN. OBST. 122 1966 778-784

98- OKANIWA, NAKADA, KAWAKAMI, FUJIMURA, ARKAKI, CHIBA, YONESHI KAGAMI, SUZUKI : STUDIES ON THE PRESERVATION OF CANINE LUNG AT SUBZERO TEMPERATURES
JTS 65 1973 180-186

99- PALMER, COLLINS, HEAD : DEVELOMENT OF AN IMPLANTABLE ARTIFICIAL LUNG
JTS 66 1973 521-525

100- PALMER, ANDRE-BOURGARIAN, LEGRAND, CAYROL, LETURCQ : LES SURFACTANTS PULMONAIRES
PATH. BIOL. 21 1973

101 -PAYAN, SUDAN, LEBREUIL, APPAIX, NOIRCLERC : CONTROLE DE VIABILITE DES TRANSPLANTS PULMONAIRE APRES CONSERVATION EN HYPERBARIE. ETUDE ULTRASTRUCTURALE
ARCH. ANAT. PATH. 3 1970

102- PERELMAN, RABINOVICH : METHOD AND TECHNIC OF EXPERIMENTAL AUTOTRANSPLANTATION OF A LUNG LOBE
JTS 59 1970 275-282

103- PERSICO, NEGRO, CARRATU, TESAURO : EVOLUZIONE ANATOMO ANATOMO-ISTOLOGICA DELL' OMOTRAPIANTO SPERIMENTALE
ARCH. MONALDI 5 SETT-OTTOBRE 1973

104- PETROWSKY, PERELMAN, JESIPOVA, RABINOVICH : LA REIMPLANTATION EXPERIMENTALE DU POUMON ET SA SIGNIFICATION CLINIQUE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 2 1966 532-536

105- PIO-RODA, STANDBERG, BAKER, BAKER : SERIAL CHANGES IN PULMONARY BLOOD FLOW OCCURING DURING ACUTE REJECTION OG A LUNG ALLOGRAFT
JTS 65 1973 88-93

106- PREVOST : CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SURFACTANT PULMONAIRE. THESE TOULOUSE 1975

107- RABINOVICH : AUTOTRANSPLANTATION EXPERIMENTALE D'UN LOBE PULMONAIRE APRES PNEUMONECTOMIE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 12 1973 109-118

108- RABINOVICH : BRONCHOGRAPHIC AND ANGIOLOGIC OBSERVATIONS IN EXPERIMENTAL AUTOTRANSPLANTATION OF A LUNG LOBE
JTS 69 1975 806-815

109- RABINOVICH : RE'ESTABLISMENT OF BRONCHIAL ARTERIES AFTER EXPERIMENTAL LUNG LOBE AUTOTRANSPLANTATION
JTS 64 1972 119-126

110- RABINOVICH, JESIPOVA, KAUFMAN, DENESLOW-NILOLSKY : THE POSSIBILITY OF PROLONGED SURVIVAL OF ANIMALS WITH AN AUTOTRANSPLANTED LUNG AFTER REMOVAL OF THE INTACT CONTROLATERAL LUNG
JTS 67 1974 744-754

111- RABINOVICH, KODOLOVA, KAUFMAN, GLAGOLEVA, BARINOVA, VOLCOVA, ELICEEVA, KOTOVA : CONSERVATION PULMONAIRE PENDANT 2 ET 24 HEURES AVEC L'AUTOGREFFE RETARDEE EXPERIMENTALE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 14 1974

112- ROELS, GALBENU, VRINTS : MORPHOLOGICAL STUDY OF A CASE OF LUNG TRANSPLANTATION WITH TEN MOUNTHS SURVIVAL
PATH. EUROP. 7 1972 237-247

113- ROSEA : TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES
PRESSE MEDICALE 1967 309-310

114- ROWLAND, NEWMAN : PULMONARY COMPLICATIONS OF OXYGEN THERAPY
JOUR. CLIN. PATH. 22 1969 192-198

115- SABANAYGAM, LEE, ZARINS, HUTCHINS, JAMES, BAKER : A CORRELATION OF RADIOLOGYC, FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN BABOON LUNG ALLOGRAFTS
JTS 66 1973 573-580

116- SHAH-MIRAMY, HEAD, GHETZLER, FORMOLO, PALMER, BODELL : AN IMPLANTABLE ARTIFICIAL LUNG
ANN. THOR. SURG. 13 1972 381-387

117- SMITH, FULTON, RIDOLPHO : RECOVERY FUNCTION OF THE REIMPLANTED LUNG
ANN. THOR. SURG. 17 1974 42-50

118- STAUDACHER : ULTRA-STRUCTURAL CHANGES IN CANINE LUNG ALLOGRAFTS
INTER. SURG. 4 1973 236-242

119- SUZUKI, NAKADA, MORIYAMA, KAWAKAMI, FUJIMURA : FUNCTIONAL STUDIES OF THE TRANSPLANTED LUNG
JTS 57 1969 562-575

120- THELMO, BECKER, HAGSTROM, VEITH : SEQENTIAL LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPY OF ISOLATED PERFUSED LUNG
ANN. SURG. 171 1970 171-177

121- TROWELL : THE HISTOLOGY OF THE PERFUSED ISOLATED LUNG
JOUR. EXP. OF PHYSIOL. 32 1953 203-212

122- VEITH, SINHA, BOLEY, DOUGERTHY : ISCHEMIC TOLERANCE OF THE LUNG: THE EFFECT OF VENTILATION AND INFLATION
JTS 61 1971 804-810

123- VEITH, HAGSTROM : ALVEOLAR MANIFESTATION OF REJECTION: AN IMPORTANTE CAUSE OF THE POOR RESULTS WITH HUMAN LUNG TRANSPLANTATION
ANN. SURG. 175 1972 336-348

124- VEITH, HAGSTROM, NELHSEN, KARL, DEYSINE : FUNCTIONAL, HEMODYNAMIC AND ANATOMIC CHANGES IN ISOLATED PERFUSED LUNG: THE IMPORTANCE OF PERFUSATE CARACTERISTIC
ANN. SURG. 165 1967 267-278

125- VEITH, DEYSINE, NELHSEN, KARL : PRESERVATION OF PULMONARY FUNCTION, HEMODYNAMICS AND MORPHOLOGICAL IN ISOLATED PERFUSED CANINE LUNG
JTS 52 1966 435-441

126- VEITH, RICHARDS, LALEZARI, BLOOMBERG : PROTARTED SURVIVAL AFTER HOMOTRANSPLANTATION OF THE THE LUNG AND SIMULTANEOUS CONTROLATERAL ARTERY LIGATION
JTS 58 1969 829-835

127- VEITH, SINHA, DOUGERTHY, BLUMCKLE, BECKER, SIELGEMAN, HAGSTROM : NATURE AND EVOLUTION OF LUNG ALLOGRATFS REJECTION WITH AND WITHOUT IMMUNOSUPRESSION
JTS 63 1972 509-520

128- VEITH, KOENER, SIELGEMAN, TORRES, BARDFELD, ATTAI, BOLEY TAKARO, GIELMAN: SINGLE LUNG TRANSPLANTATION IN EXPERIMENTAL AND HUMAN EMPHYSEMA
ANN. SURG. 178 1973 463-476

129- VEITH, SIELGEMAN, HAGSTROM, RICHARDS, SINHA : ADVANCES IN LUNG TRANSPLANTATION
TRANSPL. PROC. 1 1971

130- VUILLARD, WIESANDANGER, TENERIOLLO, GADOT, BAULIEUX, GUILLERMAIN, LESBROC, FOURCADE, AMIEL, DESCOTTES : DESEQUILIBRE ENTRE LA VENTILATION ET LA PERFUSION LORS DU REJET DE L'HOMOGREFFE PULMONAIRE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 9 1970 459-465

131- WAGNER, COWAN, EDMUNDS : LOBAR PULMONARY ARTERIAL BLOOD FLOW IN REIMPLANTED CANINE LUNGS
JTS 65 1973 171-179

132- WALDHAUSEN, GIAMMONA, KILMAN, DALY : EFFECT OF TRANSPLANTATION OF CANINE LUNG ON PULMONARY COMPLIANCE NAD SURFACTANT
JAMA 191 1965 1002-1005

133- WEISS, TOTY, GUILMET : CONTRIBUTION EXPERIMENTALE A L'ETUDE DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE
ANN. CHIR. THOR. CARD. 5 1966 189-197

134- WEST, DOLLERY, NAIMARK : DISTRIBUTION OF BLOOD FLOW IN ISOLATED LUNG : RELATION TO VASCULAR AND ALVEOLAR PRESSURES
JOUR. APPLIED PHYSIOL. 19 1964 713-724

135- VON WIERCHERT : STUDIES ON THE METABOLISM OF ISCHEMIC RABBIT LUNG: CONCLUSION FOR TRANSPLANTATION
JTS 63 1972 284-291

136- WOLFENSPENCER, PARK, PARODI, WALDHAUSEN : BRONCHIAL DYNAMICS FOLLOWING RADICAL HILAR STIPPING
JTS 57 1969 558-560